

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

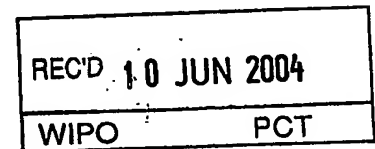
19. 4. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 4 月 2 3 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 1 8 9 0 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 1 8 9 0 1]



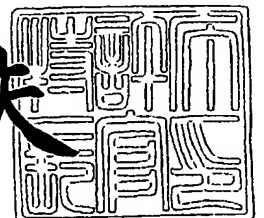
出 願 人 株式会社大塚製薬工場
Applicant(s):

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 5 月 2 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 106647

【提出日】 平成15年 4月23日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61J 1/06
B32B 1/06
B32B 1/10
B65D 1/09

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市国府町和田字七反田 4 8 - 1

【氏名】 長尾 勝美

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県徳島市応神町西貞方字中園 9 4 - 1

【氏名】 岡本 英志

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字七枚 6 0

【氏名】 泉 雅満

【発明者】

【住所又は居所】 徳島県鳴門市大津町大代 2 4 0 番地の 4 1

【氏名】 井上 富士夫

【特許出願人】

【識別番号】 000149435

【住所又は居所】 徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 1 1 5

【氏名又は名称】 株式会社大塚製薬工場

【代理人】

【識別番号】 100087701

【弁理士】

【氏名又は名称】 稲岡 耕作

【選任した代理人】

【識別番号】 100101328

【弁理士】

【氏名又は名称】 川崎 実夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011028

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9802970

【プルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 薬液充填プラスチックアンプルおよびその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

可撓性を有する容器本体部と、当該容器本体部の口部を封止する融着部と、当該融着部に連設してなる融着部振じ切り用把持部とを備える、薬液を充填してなるプラスチックアンプルであって、

上記容器本体部、融着部および把持部が、2以上の層を備える筒状のパリソンを用いて一体的に成形してなるものであり、

上記容器本体部が、上記パリソンを割り型で挟んで成形し、その内部に薬液を充填してから口部を封止してなるものであり、かつ、

上記パリソンの少なくとも1層が、ガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収着防止能からなる群より選ばれる少なくとも1種の特性を有する機能性層である

ことを特徴とする薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 2】

上記パリソンの最内層が、ポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂より形成される請求項1記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 3】

上記パリソンの最内層を除く少なくとも1層が、着色剤、紫外線吸収剤および酸素吸収剤からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる層であり、かつ当該層よりも内側の層が、薬物透過防止能を有する層である請求項1記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 4】

上記機能性層がポリアミド層を含むものである請求項1～3のいずれかに記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 5】

上記機能性層がポリオール層を含むものである請求項1～3のいずれかの記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 6】

上記機能性層がポリエステル層を含むものである請求項 1～3 のいずれかに記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 7】

上記機能性層がポリ環状オレフィン層を含むものである請求項 1～3 のいずれかに記載の薬液充填プラスチックアンプル。

【請求項 8】

2 以上の層を備え、その少なくとも 1 の層がガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収着防止能からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の特性を有する機能性層である筒状のパリソンを、容器本体部成形用の下方割り型で挟み、その内部に空洞を形成することによって容器本体部を成形した後、

当該容器本体部に薬液を充填し、次いで、

当該容器本体部の口部を上方割り型で挟んで、当該口部を封止する融着部と、当該融着部に連設してなる融着部振じ切り用把持部とを成形することを特徴とする薬液充填プラスチックアンプルの製造方法。

【請求項 9】

上記パリソンとして、その最内層がポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂より形成されるものを用いる請求項 8 記載の薬液充填プラスチックアンプルの製造方法。

【請求項 10】

上記パリソンとして、その最内層を除く少なくとも 1 層が着色剤、紫外線吸収剤および酸素吸収剤からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の薬剤を配合してなる層であり、かつ当該層よりも内側の層が薬物透過防止能を有する層であるものを用いる請求項 8 記載の薬液充填プラスチックアンプルの製造方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、薬液を充填してなるプラスチックアンプルに関し、より詳しくは、

ガス（水蒸気以外）、水蒸気、光線および薬物（薬剤、薬液、それらの溶媒等）がアンプルの内部または外部へ透過したり、アンプル内の薬剤、薬液、溶媒等がアンプルの内表面に吸収着（吸収・吸着）したりするのを防止した薬液充填プラスチックアンプルと、その製造方法とに関する。

【0002】

【従来の技術】

従来、薬液を収容するアンプルにはガラス製のものが多く用いられてきた。しかしながら、ガラスアンプルは、収容する薬液のpHが高いとアルカリフレークの溶出を起こす問題がある。また、アンプルを開封する際に手指に切傷を生じ易いという問題や、アンプルが破損する危険性、開封時に生じる破片が薬液中に混入する危険性等の問題もある。さらに、ガラスアンプルに含まれるアルミニウムが薬液中に溶出する危険性について、米国食品医薬品局（FDA）による勧告も出されている。そこで、近年、これらの危険性のないプラスチック製のアンプルにとって代わられている。

【0003】

アンプルを形成するプラスチックには、一般に、柔軟性を有し、かつ安全性が確立されているポリエチレン（PE）、ポリプロピレン（PP）等のポリオレフィンが用いられる。PEやPPは酸性およびアルカリ性の薬物に対して極めて安定な材質であるものの、酸素、空気、炭酸ガス等の吸収・透過性が極めて高いことから、酸化し易い薬剤、薬液を収容するアンプルの形成材料としては不向きである。とりわけ、小容量のアンプルの場合は、水分の透過に伴う内容量の減少によって、薬液の濃度が著しく増大するという問題が生じる。

【0004】

そこで、輸液バッグ等のフィルム成形品や、輸液ボトル等のブロー成形品における成形材料には、容器にガスや水蒸気の透過防止能（バリア性）を付与した多層体（積層体）を採用することが、種々検討されている。

プラスチックの積層体は、フィルムやシートの製造に際して広く行われているところ、フィルムやシートをアンプルの製造に使用するのは適切ではないことから、必然的にブロー成形を採用してアンプルを製造することになる。

【0005】

ブロー成形によって形成されたアンプルについては、特許文献1や特許文献2に記載がある。特許文献1に記載のアンプル（衛生品用容器）は、ポリ環状オレフィンを用いてブロー成形したものであり、特許文献2に記載のアンプル（注射薬剤封入用容器）は、エチレン-酢酸ビニル共重合体（EVA）のケン化物等からなる防気層を中間層として備えるものである。

しかしながら、これらの文献には、単にアンプルをブロー成形によって形成する旨が記載されているに過ぎない。また、これらの文献では、アンプルの密封は、薬液を注入しまたは薬剤を投入した後で、その開口部を継ぎ目が生じないようにして熱シールで封止することによって達成されている。このような場合、熱シール部を形成する際の加熱に伴って多層構造が破壊されるおそれがあり、その結果、ポリ環状オレフィンやEVAを有する多層構造を採用したことに伴うガス透過防止能等の作用・効果が損なわれるおそれがある。

【0006】

一方、薬液充填プラスチックアンプルの他の製造方法としては、いわゆるブロー・フィル・シール法が挙げられる。この方法は、アンプルの成形、薬液の充填、アンプルの密封を連続的に行うことから、単なるブロー成形法とは大きく異なる方法であるだけでなく、薬液の注入をより一層無菌的に達成することができるという利点を備えている（特許文献3および4、非特許文献1参照）。

しかしながら、ブロー・フィル・シール法によって製造されたアンプルとして公知のものは、専らPE等のポリオレフィンからなる単層体である。従って、ブロー・フィル・シール法によって積層構造のアンプルを製造することのみならず、かかる積層構造を形成する1の層にガス、水蒸気、光線および薬物に対する透過防止能（バリア性）や、薬物の吸収着に対する防止能をもたせるということについては、何ら検討されていないのが現状である（特許文献3および4、非特許文献1～3参照）。

【0007】

ガス、水蒸気、光線および薬物に対する透過防止能（バリア性）や、薬物の吸収着に対する防止能を付与する対策としては、例えば耐ガス透過性を有する袋に

アンプルを収納して保存したり、光線透過防止能（光バリア性）を有する素材でアンプルの表面を覆ったりする方法が考えられる。しかしながら、これらの方法では別途、収納袋や表面を被覆する材料が必要になることから、製造工程が複雑になったり、製造コストが上昇したりするなどの問題がある。

【0008】**【特許文献1】**

特許第2914826号公報（段落〔0043〕，図1）

【特許文献2】

特開昭60-24844号公報（請求項1，第3頁右上欄第15～18行，第4頁左上欄第3～12行，図2）

【特許文献3】

特公昭33-8078号公報

【特許文献4】

特公昭36-5985号公報

【特許文献5】

特開2001-70399号公報

【非特許文献1】

ロンメラグ（rommelag）社ホームページ「Welcome to rommelag(R)」，「BTS Process-The bottelpack(R) Process」、ロンメラグ社、[平成15年3月19日検索]、インターネット<URL；<http://www.rommelag.com/>>

【非特許文献2】

株式会社ミューチュアルホームページ「包装設備－容器成形無菌充填システム」、ミューチュアル社、[平成15年3月19日検索]、インターネット<URL；<http://www.mutual.co.jp>>

【非特許文献3】

日新製薬株式会社ホームページ「ポリエチレンボトル」、日新製薬株式会社、[平成15年3月19日検索]、インターネット<URL；<http://www.yg-nissin.co.jp/BFS.htm>>

【0009】

【発明が解決しようとする課題】

そこで本発明の目的は、ガス、水蒸気、光線および薬物がアンプルの内部または外部へ透過したり、アンプル内の薬剤、薬液、溶媒等がアンプルの内表面に吸収・吸着したりするのを防止した薬液充填プラスチックアンプルと、その製造方法とを提供することである。

【0010】

【課題を解決するための手段および発明の効果】

上記課題を解決するための本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルは、可撓性を有する容器本体部と、当該容器本体部の口部を封止する融着部と、当該融着部に連設してなる融着部振じ切り用把持部とを備えるものであって、

上記容器本体部、融着部および把持部が、2以上の層を備える筒状のパリソンを用いて一体的に成形してなるものであり、

上記容器本体部が、上記パリソンを割り型で挟んで成形し、その内部に薬液を充填してから口部を封止してなるものであり、かつ、

上記パリソンの少なくとも1層が、ガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収防止能からなる群より選ばれた少なくとも1種の特性を有する機能性層であることを特徴とする。

【0011】

上記の薬液充填プラスチックアンプルによれば、アンプルの製造にブロー・フイル・ジール法を採用していることから、薬液の注入、密封を無菌的に達成することができる。

しかも、上記本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルは、ブロー成形によって成形された空のアンプルに薬剤を充填した後、継ぎ目が生じないように開口部を溶着してなるもの（特許文献1および2に記載のアンプル参照）とは異なっており、口部の融着部位においてその層構成が破壊されるおそれがない。それゆえ、本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルでは、アンプルの成形後においても所期の特性（ガスバリア性等）を十分に発揮させることができる。

【0012】

本発明において機能性層に求められる特性とは、ガス透過防止能（ガスバリア性）、水蒸気透過防止能（水蒸気バリア性）、光線透過防止能（光線バリア性）、薬物透過防止能（薬物バリア性）および薬物吸収防止能が挙げられる。これらの特性は、後述するように、パリソン中の機能性層として使用する部分におけるプラスチック材料やその配合剤の種類に応じて決定される。

なお、特許文献5には、把持部を振り切ることで開封することが可能な薬液充填プラスチックアンプルが記載されており、さらにかかるアンプルについて、ブロー・フィル・シール法で製造することができる旨や、必要に応じて多層化したり、遮光性を付与したりすることのできる旨が記載されている（段落〔0007〕、同〔0012〕）。しかしながら、同公報には、パリソン自体を多層化したり、パリソン中に上記の機能を備える素材からなる層を配することでアンプル全体に所望のバリア性を付与させたりすることについて、何ら具体的な記載がなされておらず、示唆すらなされていない。

【0013】

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルにおいて、その成形に用いられるパリソンの最内層は、ポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂より形成されるのが好ましい。

パリソンの最内層をポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂とすることによって、薬液充填プラスチックアンプルの最内層についても、ポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂を用いてなる層とすることができる。ポリオレフィンやポリ環状オレフィンは、前述のように、酸性およびアルカリ性の薬剤に対して極めて安定な材質で、安全性が確立されているものであることから、これを最内層に配置してなる薬液充填プラスチックアンプルについては、これを安全に医療用の容器として適用させることができる。

【0014】

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルにおいて、その成形に用いられるパリソンは、その最内層を除く少なくとも1層が着色剤、紫外線吸収剤および酸素吸収剤からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる層であり

、かつ当該層よりも内側の層が、薬物透過防止能を有する層であるのが好ましい。

パリソンの最内層を除く少なくとも1層を、着色剤および／または紫外線吸収剤を配合してなる層とすることによって、薬液充填プラスチックアンプルに光線透過防止能（光線バリア性、具体的には光、紫外線等に対するバリア性）を付与することができる。また、パリソンの最内層を除く少なくとも1層を、酸素吸収剤を配合してなる層とすることによって、薬液充填プラスチックアンプルに酸素透過防止能（酸素バリア性）を付与することができる。

【0015】

着色剤、紫外線吸収剤または酸素吸収剤を配合してなる層は、薬液等と直接に接触することによって、その内部に含まれる着色剤等が溶出するおそれがある。しかしながら、上記の薬液充填プラスチックアンプルによれば、着色剤等を配合してなる層よりも内側に薬物透過防止能を有する層が配置されることから、着色剤等がアンプルに収容される薬液中に溶出するという問題が生じるのを防止することができる。

【0016】

上記着色剤等を配合してなる層よりも内側に配置される、薬物透過防止能を有する層としては、後述するポリオール層やポリ環状オレフィン層が挙げられる。また、変性ポリオレフィンからなる層、とりわけマレイン酸等のカルボン酸変性ポリオレフィンからなる層も、薬物透過防止能を有する層として有用である。

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルにおいて、その成形に用いられるパリソンの機能性層は、

- (i) ポリアミド層を含むもの、
 - (ii) ポリオール層を含むもの、
 - (iii) ポリエステル層を含むもの、または、
 - (iv) ポリ環状オレフィン層を含むもの
- であるのが好ましい。

【0017】

上記(i)のようにポリアミド層を含む機能性層を備えるときは、薬液充填プラ

プラスチックアンブルにガス透過防止能と水蒸気透過防止能とを付与することができる。従って、かかるアンブルは、例えば酸化し易く、酸素存在下での保存が不可とされている薬液や、水分含有量の変化によって薬効等に著しい変化が生じ得る薬液を収容する用途にも適用可能となる。

上記(ii)のようにポリオール層を含む機能性層を備えるとき、または上記(iii)のようにポリエステル層を含む機能性層を備えるときは、薬液充填プラスチックアンブルにガス透過防止能、水蒸気透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収防止能を付与することができる。従って、かかるアンブルは、例えば酸素存在下での保存が不可とされている薬液や、水分含有量の変化によって薬効等に著しい変化が生じ得る薬液を収容する用途にも適用可能となる。

【0018】

また、上記ポリオール層およびポリエステル層をアンブルの最内層として用いることによって、アンブルの最内層に薬物が吸収または吸着されるのを防止することができる。

さらに、例えばプラスチックアンブルが着色剤、紫外線吸収剤、酸素吸収剤等の薬剤を含む層を備える場合には、当該層よりもアンブルの内側にポリオール層を配置することによって、上記薬剤がアンブル中の薬液に溶出するのを防止することができる。

【0019】

上記(iv)のようにポリ環状オレフィン層を含む機能性層を備えるときは、薬液充填プラスチックアンブルに薬物透過防止能（薬物バリア性）と、薬物吸収防止能とを付与することができる。

従って、例えばプラスチックアンブルが着色剤、紫外線吸収剤、酸素吸収剤等の薬剤を含む層を備える場合には、当該層よりもアンブルの内側にポリ環状オレフィン層を配置することによって、上記薬剤がアンブル中の薬液に溶出するのを防止することができる。

【0020】

また、上記ポリ環状オレフィン層をアンブルの最内層として用いることによって、アンブルの最内層に薬物が吸収または吸着されるのを防止することができる。

上記課題を解決するための本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの製造方法は、

2以上の層を備え、その少なくとも1の層がガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収着防止能からなる群より選ばれる少なくとも1種の特性を有する機能性層である筒状のパリソンを、容器本体部成形用の下方割り型で挟み、その内部に空洞を形成することによって容器本体部を成形した後、

当該容器本体部に薬液を充填し、次いで、

当該容器本体部の口部を上方割り型で挟んで、当該口部を封止する融着部と、当該融着部に連設してなる融着部掘り切り用把持部とを成形することを特徴とする。

【0021】

上記の製造方法によれば、薬液充填プラスチックアンプル内への薬液の注入、密封を無菌的に達成することができる。しかも、薬液を充填後、アンプルの口部を溶着させて封止するのに際して、多層プラスチックの層構成を破壊することなく、融着部を形成することができる。

それゆえ、上記の、本発明に係る製造方法は、ガス、水蒸気、光線および薬剤が内部または外部へ透過したり、アンプル内の薬剤、薬液、溶媒等が内表面に吸収または吸着したりするのを防止できる薬液充填プラスチックアンプルを製造する方法として極めて好適である。

【0022】

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの製造方法においては、パリソンとして、

(a) その最内層がポリオレフィンまたはポリ環状オレフィンを含む樹脂より形成されるもの、または、

(b) その最内層を除く少なくとも1層が着色剤、紫外線吸収剤および酸素吸収剤からなる群より選ばれる少なくとも1種の薬剤を配合してなる層であり、かつ当該層よりも内側の層が薬物透過防止能を備える層であるもの、

を用いるのが好ましい。

【0023】

上記(a)の場合は、上記方法によって得られる薬液充填プラスチックアンプルを、医療用の容器としてより一層安全なものとすることができる。

上記(b)の場合は、上記方法によって得られる薬液充填プラスチックアンプルに光線透過防止能（光、紫外線等に対するバリア性）を付与することができる。

【0024】

【発明の実施の形態】

次に、本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルとその製造方法について、図面を参照しつつ詳細に説明する。

〔薬液充填プラスチックアンプル〕

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの一実施形態を図1に示す。

図1に示す薬液充填プラスチックアンプル10は、可撓性を有する容器本体部11と、容器本体部の口部12を封止する融着部13と、融着部13に連設してなる把持部14とを備えている。

【0025】

薬液充填プラスチックアンプル10の把持部14は、折り曲げまたは捩じ曲げることによって融着部13から切り離される。把持部14を捩じ切って、融着部13および容器本体部11から切り離すことによって、容器本体部11の口部12を開放することができ、容器本体部11内に密封・充填されている薬液15を採取、排出することができる。

薬液充填プラスチックアンプル10を形成する多層プラスチック16は、その少なくとも1層がガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収防止能からなる群より選ばれる少なくとも1種の特性を有する機能性層であることを特徴とする。

【0026】

薬液充填プラスチックアンプル10の側縁部17は、当該アンプルのブロー・フィル・シール法による成形時において、パリソンが金型で挟み込まれることによって形成されるものである。

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルは、例えば図2に示すように、複数の薬液充填プラスチックアンプルの側縁部17同士を、掬じ切り可能な接続部19を介して連設したものであってもよい。

【0027】

かかる薬液充填プラスチックアンプル18は、例えばアンプルの数に応じたヘッドとダイとを有する多頭式ヘッドを用いて成形すればよい。

〔アンプル形成材料〕

（機能性層形成用材料）

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルにおいて、当該アンプル中に含まれる機能性層は、前述のように、ガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収防止能からなる群より選ばれる少なくとも1種の特性を有することを特徴とする。かかる特性と、当該機能性層に使用するプラスチック材料の種類との対応については、前述のとおりである。

【0028】

本発明に使用可能なポリアミドとしては、これに限定されるものではないが、例えばナイロンー6、ナイロンー6, 6、ナイロンー6, 12、ナイロンー12、キシリレンジアミンポリアミド等が挙げられる。

本発明に使用可能なポリエステルとしては、これに限定されるものではないが、例えばポリエチレンテレフタレート（PET）、ポリエチレンナフタレート、ポリブチレンテレフタレート（PBT）等が挙げられる。

【0029】

本発明に使用可能なポリオールとしては、これに限定されるものではないが、例えばポリビニルアルコール（PVOH）、エチレンービニルアルコール共重合体（EVOH）等が挙げられる。

本発明に使用可能なポリ環状オレフィンとしては、これに限定されるものではないが、エチレンとジシクロペンタジエン類との共重合体、エチレンとノルボルネン系化合物との共重合体、シクロペンタジエン誘導体の開環重合体、ならびにそれらの水素化物等が挙げられる。

【0030】

本発明に使用可能な変性ポリオレフィンとしては、これに限定されるものではないが、無極性ポリマーであるポリエチレンやポリプロピレン等のポリオレフィンに、カルボキシル基等の官能基を付加したもの（例えば、マレイン酸等の不飽和カルボン酸をグラフト重合させて変性したポリオレフィン等）が挙げられる。かかる変性ポリオレフィンの具体例としては、例えば三井化学（株）製の接着性ポリオレフィン〔商品名「アドマー(R) LB540」、同「アドマー(R) NF510」、同「アドマー(R) UF300」など〕；三菱化学（株）製の高接着性樹脂〔商品名「モディックーAP(R) P512V」、同「モディックーAP(R) L103」など〕等が挙げられる。これらの変性ポリオレフィンは、接着する層の樹脂の種類に応じて、適宜選択して用いればよい。

【0031】

上記例示のプラスチック以外に、機能性層の形成材料として使用可能なプラスチックには、例えばポリ塩化ビニリデン（ガス透過防止能、水蒸気透過防止能）、ポリアクリロニトリル（薬物透過防止能・薬物吸収防止能）等が挙げられる。

光線透過防止能（光線バリア性）を有する層を形成するには、プラスチック中に下記の顔料や紫外線吸収剤を配合すればよい。

【0032】

光線バリア性材料の形成に用いられる顔料としては、これに限定されるものではないが、例えば酸化チタン、酸化亜鉛、カーボンブラック、ベンガラ、二酸化ケイ素等の無機顔料や、フタロシアニン系、アゾ系、キナクリドン系の有機顔料等が挙げられる。

光線バリア性材料の形成に用いられる紫外線吸収剤としては、これに限定されるものではないが、例えばフェニルサリシレート、p-オクチルフェニルサリシレート等のサリチル酸系紫外線吸収剤；2,4-ヒドロキシベンゾフェノン、ビス（2-メトキシ-4-ヒドロキシ-5-ベンゾイルフェニル）メタン等のベンゾフェノン系紫外線吸収剤；2-エチルヘキシル-2-シアノ-3,3-ジフェニルアクリレートと、エチル-2-シアノ-3,3-ジフェニルアクリレート等のシアノアクリレート系紫外線吸収剤；2-（5-メチル-2-ヒドロキシフェニ

ル) ベンゾトリアゾール、2-(3-tert-ブチル-5-メチル-2-ヒドロキシフェニル)-5-クロロベンゾトリアゾール等のベンゾトリアゾール系等が挙げられる。

【0033】

上記顔料や紫外線吸収剤は、光線バリア性層を構成するプラスチック中に0.01～5重量%程度添加するのが好ましい。

ガス透過防止能(ガスバリア性)を有する層のうち、特に酸素バリア性を有する層を形成するには、プラスチック中に鉄、亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸アトリウム、ピロガロール、アスコルビン酸、トコフェロール等の酸素吸収剤を配合すればよい。

【0034】

上記酸素吸収剤は、酸素バリア性層を形成するプラスチック中に0.15～5重量%程度添加するのが好ましい。

(他の層を形成するプラスチック)

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルにおいて、その機能性層以外の層については、一般に、ポリオレフィンを用いて形成するのが好適である。かかるポリオレフィンとしては、ポリエチレン、ポリプロピレン等の、従来、医療用プラスチック容器に用いられている種々のポリオレフィンが挙げられる。また、必要に応じて、層間に不飽和カルボン酸変性ポリエチレン、エチレン-アクリル酸共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体等の接着性樹脂を配することもできる。これらの他の層を形成プラスチックについては、層構成や容器の形状等に合わせ、密度、MFR等の性状を広い範囲から適宜選択することができる。

【0035】

(アンプルの層構成)

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの最内層は、ポリエチレンやポリプロピレンに代表されるポリオレフィンを用いるのが好ましい。これらのポリオレフィンは、前述のとおり、薬剤に対する安全性や安定性が確立しており、さらに溶着性も優れているからである。

薬物透過防止能(薬物バリア性)を有する層は、プラスチックアンプルの最内

層よりも外側で、かつ他の機能性層よりも内側に配置するのが、薬物バリア性層の作用・効果を十分に発揮させる上で好ましい。

【0036】

(配合剤等)

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルを形成するプラスチックは、必要に応じて混合することもできる。また、必要に応じて、ブチルヒドロキシトルエン、オクタデシル-3-(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシフェニル)プロピオネート等の安定化剤；銀-ゼオライト、ヒノキチオール等の抗菌剤；フタル酸エステル等の可塑剤等を、適宜適量、混合することができる。

【0037】

このような添加剤を配合してなる層については、薬物バリア性層よりも外側に配置するのが好ましい。

[製造方法等]

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルは、多層押出機および多層フロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を使用して製造することができる。

具体的には、まず、2以上の層を備える筒状のパリソンを、多層ブロー用ダイを用いた押出成形によって形成する。このパリソンは、少なくとも1の層がガス透過防止能（ガスバリア性）、水蒸気透過防止能（水分バリア性）、光線透過防止能（光線バリア性）、薬物透過防止能（薬剤バリア性）および薬物吸収着防止能からなる群より選ばれる少なくとも1種の特性を有する機能性層であるものとする。さらに、この筒状パリソンを容器本体部成形用の下方割り型で挟んで、内部に空気を圧入することによって容器本体部を成形し、当該容器本体部に、所定および所定量の薬液を充填する。次いで、当該容器本体部の口部を上方割り型で挟んで、当該口部を封止する融着部と、当該融着部に連設してなる融着部挟み切り用把持部とを成形することによって、本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルを製造することができる。

【0038】

上記パリソンの層構成は、薬液充填プラスチックアンプルに要求される層構成に応じて、適宜設定すればよい。

ブロー・フィル・シール法によるアンプル製造の条件については特に限定されるものではなく、通常の製造条件に従えばよい。パリソンの溶融押出温度や溶融押出速度については、用いる樹脂や目的容器の形状等に応じて適宜設定すればよい。

【0039】

薬液充填プラスチックアンプルの総厚みは300～2000 μm 程度とするのが好ましい。機能性層の厚みは特に限定されるものではなく、当該層が有する機能の種類や使用目的等に応じて適宜選択することができるが、通常、10～300 μm 程度とするのが好ましい。

〔収容可能な薬剤〕

本発明に係るプラスチックアンプルに収容される薬液は特に限定されるものではなく、機能性層が有する機能の特性に応じて、適宜選択すればよい。

【0040】

例えば易酸化薬剤の溶液については、本発明に係るプラスチックアンプルのうち、ガス透過防止能（ガスバリア性）を有する層を備えるものに収容すればよい。易酸化薬剤としては、例えばビタミンA等のビタミン類；システイン、トリプトファン等のアミノ酸；還元型グルタチオン、脂肪乳剤、リポソーム製剤等が挙げられる。

光劣化性薬剤の溶液については、本発明に係るアンプルのうち、光線透過防止能（光線バリア性）を有する層を備えるものに収容すればよい。光劣化性薬剤としては、例えばビタミンB₂、ビタミンB₁₂等のビタミン類；塩酸プロムヘキシジン、含糖酸化鉄剤、硫酸アトロピン、ネオスチグミン、アミノプロピロン、ハロペリドール、塩酸エフェドリン等が挙げられる。

【0041】

吸収着性薬剤の溶液については、本発明に係るアンプルのうち、薬物吸収着防止能を有する層を備えるものに収容すればよい。吸収着性薬剤としては、例えばビタミンD等のビタミン類；ニトログリセリン；エルカトニン等が挙げられる。

【0042】

【実施例】

次に、実施例を挙げて、本発明の薬液充填プラスチックアンプルについて説明する。

〔アンプル形成材料〕

薬液充填プラスチックアンプルの製造に使用したプラスチックについて、その略号、名称、性状（密度等）は以下のとおりである。

【0043】

（ポリオレフィン）

PE1：エチレン・1-ブテン共重合体〔密度 0.92 g/cm^3 、MFR 1.0 g/10min （ 190°C ）；三井化学（製）製の商品名「ウルトゼックス2010B」〕

PE2：上記PE1に、有機顔料〔チバガイギー社製の商品名「クロモフタルイエローGR」と、同社製の商品名「クロモフタルイエローAGR」〕を、それぞれ0.2重量%ずつ混合したもの〔紫外線透過防止能（紫外線バリア性）を備えるプラスチック〕

PE3：上記PE1に、酸素吸収剤として平均粒径約 $8\text{ }\mu\text{m}$ の亜硫酸ナトリウムを10重量%混合したもの〔酸素透過防止能（酸素バリア性）を備えるプラスチック〕

PP1：アイソタクチックポリプロピレン〔密度 0.91 g/cm^3 、MFR 1.6 g/10min （ 230°C ）；三井化学（製）製の品番「J704」〕

PP2：上記PP1に、有機顔料〔チバガイギー社製の商品名「クロモフタルイエローGR」と、同社製の商品名「クロモフタルイエローAGR」〕を、それぞれ0.2重量%ずつ混合したもの〔紫外線透過防止能を備えるプラスチック〕

（変性ポリオレフィン）

AD1：マレイン酸変性ポリエチレン〔密度 0.92 g/cm^3 、MFR 0.9 g/10min （ 190°C ）；三井化学（製）製の商品名「アドマーNB550」〕

（ポリオール）

EVOH1：エチレン・ビニルアルコール共重合体〔融点 175°C 、MFR 1.6 g/10min （ 190°C ）；クラレ（製）製の商品名「エバールEP-H

101」]

COP1: ノルボルネン系単量体の開環重合体水素添加物〔比重1.01、MFR20g/min(190℃); 日本ゼオン(製)製の商品名「ゼオノア1020R」]

(ポリアミド)

NY1: メタキシリレンジアミン-アジピン酸重縮合体〔融点243℃; 三菱ガス化学(製)製の商品名「MXナイロン6001」]

(ポリエステル)

PET1: ポリエチレンテレフタレート〔三井化学(製)製の商品名「三井PET」]

〔薬液充填プラスチックアンプルの製造〕

(実施例1)

2層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、COP1(ポリオール; ノルボルネン系単量体の開環重合体水素添加物)からなる内層と、PE1(ポリオレフィン; エチレン・1-ブテン共重合体)からなる外層との2層構造を備え、かつ内部に0.005%ニトログリセリン水溶液10mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル(内容積10mL)を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が100 μ mとなるように、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0044】

(実施例2)

2層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、COP1(ポリオール)とPE1(ポリオレフィン)との混合プラスチック〔混合比50:50(重量比)]からなる内層と、PP1(ポリオレフィン; アイソタクチックポリプロピレン)からなる外層との2層構造を備え、かつ内部に0.005%ニトログリセリン水溶液20mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル(内容積20mL)を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が100 μ mとなるように、外層の厚みは700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0045】

(実施例3)

3層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1（ポリオレフィン）からなる内層と、COP1（ポリオール）からなる中間層と、PE1からなる外層との3層構造を備え、かつその内部に0.005%ニトログリセリン水溶液10mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル（内容積10mL）を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層が100 μ m、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0046】

(実施例4)

中間層形成用のプラスチックとして、COP1（ポリオール）単独に代えて、COP1とPE1（ポリオレフィン）との混合プラスチック〔混合比50:50（重量比）〕を使用し、アンプルの内部に充填する0.005%ニトログリセリン水溶液の量を5mLとし、アンプル自体の内容積を5mLとしたほかは、実施例3と同様にしてプラスチックアンプルを製造した。

【0047】

(実施例5)

5層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1（ポリオレフィン）からなる内層、COP1（ポリオール）とPE1との混合プラスチック〔混合比50:50（重量比）〕からなる中間層（内層側）、COP1からなる中間層（中間部）、COP1とPE1との混合プラスチック〔混合比50:50（重量比）〕からなる中間層（外層側）およびPE1からなる外層の5層構造を備え、かつ内部に0.005%ニトログリセリン水溶液20mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル（内容積20mL）を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層（内層側、中間部および外層側）が各々100 μ m、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0048】

(実施例6)

中間層（中間部）形成用のプラスチックとして、COP1（ポリオール）単独に代えて、COP1とPE1（ポリオレフィン）との混合プラスチック〔混合比80:20（重量比）〕を使用し、アンプルの内部に充填する0.005%ニトログリセリン水溶液の量を10mLとし、アンプル自体の内容積を10mLとしたほかは、実施例5と同様にしてプラスチックアンプルを製造した。

【0049】

（プラスチックアンプルの性能評価）

実施例1～6の薬液充填プラスチックアンプルに106℃で40分間高圧蒸気滅菌を施した後、60℃で2週間保存して、アンプル内に充填されたニトログリセリン水溶液におけるニトログリセリンの含有量を測定した。なお、ニトログリセリンは吸収着性薬剤である。

上記測定の結果、いずれのアンプルについても、ニトログリセリンの残存量は95重量%以上であって、ニトログリセリンのアンプルの内壁面への吸収・吸着や、アンプル外部への浸透・排出が十分に抑制されていることが分かった。すなわち、実施例1～6のアンプルは、いずれも薬物吸収着防止能と薬物透過防止能とが良好であった。このことは、実施例1～6のアンプルが、いずれもポリ環状オレフィン層を備えることに起因するものと考えられる。

【0050】

なお、実施例1～6で得られたプラスチックアンプルの層構成等について、表1にまとめて示す。

【0051】

【表1】

	上段: 材質		中段: 樹脂の混合比率 (重量比)		下段: 層の厚み	
	内層	外層	中間層	外層側	外層	容積 (mL)
実施例 1	COP1 100 μ m	—	—	—	PE1 700 μ m	10
	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	—	—	—	PP1 700 μ m	20
実施例 3	PE1 50 μ m	—	COP1 100 μ m	—	PE1 700 μ m	10
	PE1 50 μ m	—	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	—	PE1 700 μ m	5
実施例 5	PE1 50 μ m	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	COP1 100 μ m	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	PE1 500 μ m	20
	PE1 50 μ m	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	COP1 + PE1 (80:20) 100 μ m	COP1 + PE1 (50:50) 100 μ m	PE1 500 μ m	10

【0052】

(実施例7)

3層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、

PE1 (ポリオレフィン) からなる内層と、EVOH1 (ポリオール; エチレン・ビニルアルコール共重合体) からなる中間層と、PE1 からなる外層との3層構造を備え、かつ内部に0.1%トリプトファン水溶液10mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル (内容積10mL) を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層が100 μ m、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0053】

(実施例8)

5層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1 (ポリオレフィン) からなる内層、AD1 (変性ポリオレフィン; マレイン酸変性ポリエチレン) からなる中間層 (内層側)、EVOH1 (ポリオール) からなる中間層 (中間部)、AD1 からなる中間層 (外層側) およびPE1 からなる外層の5層構造を備え、かつ内部に0.1%トリプトファン水溶液5mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル (内容積5mL) を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層 (内層側および外層側) が各々10 μ m、中間層 (中間部) が100 μ m、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0054】

(実施例9)

4層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1 (ポリオレフィン) からなる内層、PE3 (酸素バリア性プラスチック) からなる中間層 (内層側)、EVOH1 (ポリオール) からなる中間層 (外層側) およびPE1 からなる外層の4層構造を備え、かつ内部に0.1%トリプトファン水溶液10mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル (内容積10mL) を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層 (内層側および外層側) が各々100 μ m、外層が600 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0055】

(プラスチックアンプルの性能評価)

実施例 7～9 の薬液充填プラスチックアンプルに 106℃ で 40 分間高圧蒸気滅菌を施した後、60℃ で 2 週間保存して、アンプル内に充填されたトリプトファン水溶液におけるトリプトファンの含有量を測定した。なお、トリプトファンは易酸化性の薬剤である。

上記測定の結果、いずれのアンプルについても、トリプトファンの残存量は 95 重量% 以上であって、トリプトファンの酸化劣化が十分に抑制されていることが分かった。すなわち、実施例 7～9 のアンプルは、いずれもガス透過防止能（ガスバリア性、特に酸素バリア性）と薬物透過防止能とが良好であることが分かった。このことは、実施例 7～9 のアンプルが、いずれもポリオール層を備えることに起因するものと考えられる。

【0056】

（実施例 10）

3 層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1（ポリオレフィン）からなる内層と、COP1（ポリオール）からなる中間層と、PE2（紫外線バリア性プラスチック）からなる外層との 3 層構造を備え、かつ内部に 0.05% ビタミン B2 水溶液 10 mL を充填してなる薬液充填プラスチックアンプル（内容積 10 mL）を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が 50 μ m、中間層が 100 μ m、外層が 700 μ m となるように、それぞれ調節した。

【0057】

（プラスチックアンプルの性能評価）

実施例 10 の薬液充填プラスチックアンプルに 106℃ で 40 分間高圧蒸気滅菌を施した後、60℃ で 2 週間保存して、アンプル内に充填されたビタミン B2 水溶液におけるビタミン B2 の含有量を測定した。なお、ビタミン B2 は光劣化性の薬剤である。

上記測定の結果、ビタミン B2 の残存量は 95 重量% 以上であって、その光劣化は十分に抑制されていることが分かった。すなわち、実施例 10 のアンプルは光線透過防止能（光線バリア性）が良好であることが分かった。このことは、実施例 10 のアンプルが、着色剤（有機顔料）を配合してなる層を備えることに起

因するものと考えられる。

【0058】

また、外層に含まれる顔料の、ビタミンB2水溶液中への溶出も十分に抑制されていることが分かった。このことは、着色剤（有機顔料）を配合してなる層の内側にポリ環状オレフィン層を備えることに起因するものと考えられる。

（実施例11）

5層ブロー用ダイを備えるブロー・フィル・シール機を用いることによって、PE1（ポリオレフィン）からなる内層、AD1（変性ポリオレフィン）からなる中間層（内層側）、NY1（ポリアミド；メタキシリレンジアミン－アジピン酸重縮合体）からなる中間層（中間部）、AD1からなる中間層（外層側）およびPP2（紫外線バリア性プラスチック）からなる外層の5層構造を備え、かつ内部に400IU/mLのパルチミン酸レチノール可溶化液2mLを充填してなる薬液充填プラスチックアンプル（内容積2mL）を製造した。かかるアンプルの各層の厚みは、内層が50 μ m、中間層（内層側および外層側）が各々10 μ m、中間層（中間部）が100 μ m、外層が700 μ mとなるように、それぞれ調節した。

【0059】

（プラスチックアンプルの性能評価）

実施例11の薬液充填プラスチックアンプルに106℃で40分間高圧蒸気滅菌を施した後、60℃、60%RHで2週間保存して、アンプル内に充填されたパルチミン酸レチノール可溶化液におけるパルチミン酸レチノールの含有量を測定した。なお、パルチミン酸レチノールは易酸化性および光劣化性の薬剤である。

。

【0060】

上記測定の結果、パルチミン酸レチノールの残存量は95重量%以上であって、その酸化劣化および光劣化は十分に抑制されていることがわかった。すなわち、実施例11のアンプルはガス透過防止能（ガスバリア性、特に酸素バリア性）や光線透過防止能（光線バリア性）が良好であることが分かった。このことは、実施例11のアンプルが、ポリアミド層と、着色剤（有機顔料）を配合してなる

層とを備えることに起因するものと考えられる。

【0061】

また、外層に含まれる顔料の、パルチミン酸レチノール可溶化液中への溶出も十分に抑制されていることが分かった。このことは、着色剤（有機顔料）を配合してなる層の内側にポリアミド層を備えることに起因するものと考えられる。

なお、実施例 7～11 で得られたプラスチックアンプルの層構成等について、表 2 にまとめて示す。

【0062】

【表2】

	上段: 材質	中段: 樹脂の混合比率 (重量比)				下段: 層の厚み
		中間層		外層	容 積 (mL)	
		内層側	外層側			
実施例 7	PE1 50 μ m	—	EVOH1 100 μ m	PE1 700 μ m	10	
			AD1 10 μ m	PE1 700 μ m	5	
実施例 8	PE1 50 μ m	PE3 100 μ m	EVOH1 100 μ m	PE1 600 μ m	10	
			—	EVOH1 100 μ m	—	
実施例 9	PE1 50 μ m	—	COP1 100 μ m	PE2 700 μ m	10	
			—	—	—	
実施例 10	PE1 50 μ m	AD1 10 μ m	NY1 100 μ m	AD1 10 μ m	2	
			—	—	—	
実施例 11	PE1 50 μ m	—	—	—	—	
			—	—	—	

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの一実施形態を示す一部欠截図であって、(a) はその正面図、(b) はその右側面図である。

【図2】

本発明に係る薬液充填プラスチックアンプルの他の実施形態を示す一部欠截正面図である。

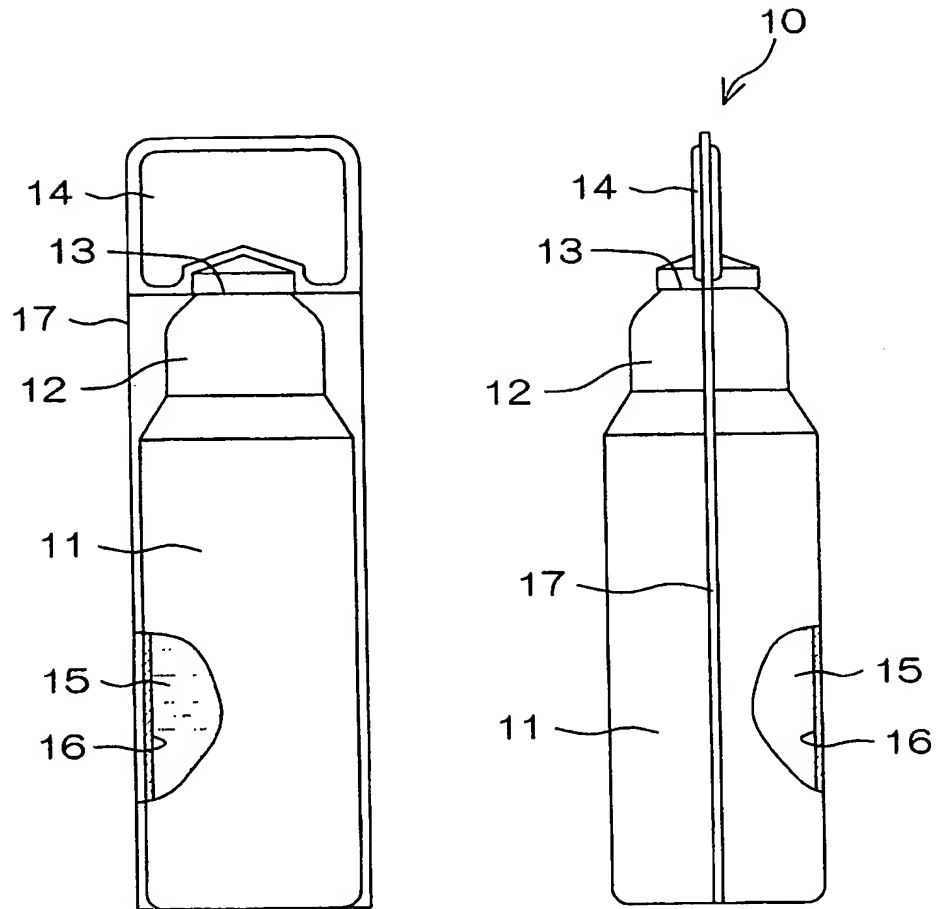
【符号の説明】

- 10 薬液充填プラスチックアンプル
- 11 容器本体部
- 12 口部
- 13 融着部
- 14 把持部
- 15 薬液
- 18 薬液充填プラスチックアンプル

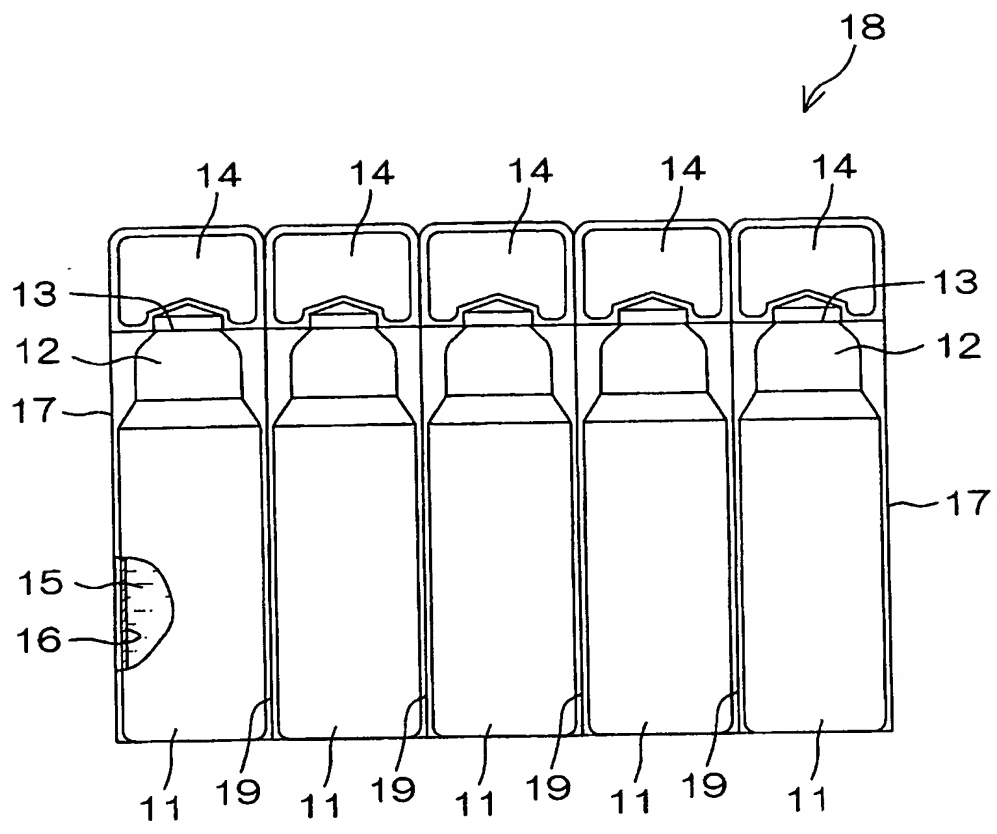
【書類名】

図面

【図 1】



【図 2】



【書類名】 要約書**【要約】**

【課題】 ガス、水蒸気、光線に対するバリア性や、薬物の透過・吸収の防止能を備える薬液充填プラスチックアンプルと、その製造方法とを提供する。

【解決手段】 本発明に係る薬液充填プラスチックアンプル 10 は、容器本体部 11 と、その口部 12 を封止する融着部 13 と、これに連設する握り切り用把持部 14 とを備える。このアンプル 10 は、2 以上の層を備え、その少なくとも 1 の層がガス透過防止能、水蒸気透過防止能、光線透過防止能、薬物透過防止能および薬物吸収防止能からなる群より選ばれる少なくとも 1 種の特性を有する機能性層であるパリソンを用いて形成される。すなわち、多層ブロー用ダイから押し出された当該パリソンを下方割り型で挟んで容器本体部 11 を成形し、これに薬液 14 を充填した後、口部 12 を上方割り型で挟んで融着部 13 と把持部 14 とを成形することにより得られる。

【選択図】 図 1

特願 2 0 0 3 - 1 1 8 9 0 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 1 4 9 4 3 5]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 9 日

[変更理由]

新規登録

住 所

徳島県鳴門市撫養町立岩字芥原 1 1 5

氏 名

株式会社大塚製薬工場